

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1935

THÈSE

N°

769

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Zinaïda ELY

Née le 1^{er} mars 1903 à Théodossie (Crimée)

Les Granulations dites toxiques des Polynucléaires neutrophiles

Président de Thèse : M. HARVIER, Professeur.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1935

**Les Granulations dites toxiques
des Polynucléaires neutrophiles**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551421_0052

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PAR

Zinaïda ELY

Née le 1^{er} mars 1903 à Théodossie (Crimée)

**Les Granulations dites toxiques
des Polynucléaires neutrophiles**

Président de Thèse : M. HARVIER, Professeur.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie.	MM.
Physiologie.	BOUVERIE
Physique médicale.	LÉON BINET
Chimie médicale.	STROHL
Bactériologie.	DESGREZ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRÉ
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT
Pathologie chirurgicale.	BAUDOUIN
Anatomie pathologique.	CHEVASSU
Histologie.	ROUSSY
Pharmacologie et matière médicale.	CHAMPY
Thérapeutique.	TIFFENEAU
Hygiène et médecine préventive.	HARDIER
Médecine légale.	TANON
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée.	LAIGNE-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	FIESSINGER
	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
	LEREBOULLET
	NOBÉCOURT
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Clinique des maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE
	CUNÉO
Clinique chirurgicale.	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN
Clinique urologique.	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.	MULON
	OLIVIER
	VERNE
	MOCQUOT



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROCO..... Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT..... Pathologie médicale.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 GATELLIER.... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART d'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU.... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 PIÉDELIEVRE... Médecine générale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUÉNU..... Pathologie chirurgicale.
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH.... Pathologie chirurgicale.
 J. BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ	
AUBERTIN ..		CADENAT ...	
BRULÉ		GATELLIER ..	
CHABROL ...		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT ..		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ ..	
LIAN		VELTER	
PASTEUR- VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
	Clinique obstétricale.	ECALLE	
		GUÉNIOT ...	
		LE LORIER ..	
		LÉVY-SOLAL .	
		METZGER ...	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY.	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEY-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

En hommage pour le
grand honneur qu'il nous
fait en acceptant de pré-
sider cette thèse.

A MON MAITRE

LE DOCTEUR PAUL CHEVALLIER,

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Cochin*

Dont la haute compé-
tence et les conseils éciai-
rés nous ont guidé dans
l'étude de l'hématologie et
que nous remercions ici
de la bienveillance qu'il
nous a toujours témoignée.

DU MÊME AUTEUR :

ACTION DE L'EXTRAIT AQUEUX DE RATE SUR L'ÉOSINOPHILIE SANGUINE. (En collaboration avec Paul Chevallier). (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, décembre 1930.)

SUR UN CAS DE TUMEUR MALIGNE DU TYPE MÉLANOME AYANT ÉVOLUÉ SOUS UN ASPECT CLINIQUE QUI FIT PORTER LE DIAGNOSTIC DE LYMPHOSARCOMATOSE DE KUNDRAT. (En collaboration avec Paul Chevallier, Moussoir, R. Moricard. (*Le Sang*, novembre 1931.)

PRÉSENTATION D'UN CAS DE PURPURA TÉLANGIECTODES. (En collaboration avec Paul Chevallier, R. Rabut, R. Moricard et P. Rieux.) (*Le Sang*, novembre 1931.)

UN CAS DE ROUGET DE PORC GÉNÉRALISÉ CHEZ L'HOMME. (En collaboration avec Paul Chevallier, M. Colin, M. Levy-Brühl et R. Moricard.) (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1931.)

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE AVEC ASPECT TYPIQUE DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE CHEZ LA FEMME. (En collaboration avec Paul Chevallier et R. Moricard.) (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, janvier 1932.)

PURPUÉRA INFECTIEUX AIGU MORTEL AVEC, DANS LE SANG, CELLULES ENDOTHÉLIALES CHARGÉES DE MICROBES. (En collaboration avec Paul Chevallier, M. Levy-Brühl et J. Bernard.) (*Le Sang*, mars 1932.)

SUR LES FORMULES SANGUINES DES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES TOXIQUES. (En collaboration avec Paul Chevallier, M. Colin et J. Bernard.) (*Le Sang*, juillet 1932.)

LES DESTRUCTIONS DU SANG AU COURS DES CHOCS. A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE CRISE TRITOÏDE POST-ARSÉNOBENZOLIQUE. (En collaboration avec Paul Chevallier, M. Colin et A. Fiehrer.) (*Le Sang*, mars 1934.)

LES FORMULES SANGUINES DU « LUPUS PERNIO », DE L'ÉRYTHÈME INDURÉ DE BAZIN ET DES SARCOÏDES. (En collaboration avec Paul Chevallier.) (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juin 1934.)

LA GASTRITE ATROPHIQUE DES URTICARIENS. (En collaboration avec Paul Chevallier, F. Moutier, A. Sevaux, W. Stewart et Moline.) (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, novembre 1934.)

L'ATROPHIE GASTRIQUE ET LA THÉRAPEUTIQUE ANTI-ANÉMIQUE DANS LES AFFECTIONS SANS ANÉMIE. (En collaboration avec Paul Chevallier, F. Moutier, W. Stewart et A. Sevaux.) (*Bul. et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, novembre 1934.)

SYMPTÔMES EXTRA-ANÉMIQUES D'ANÉMIE IDIOPATHIQUE CHEZ LE MARI D'UNE FEMME ATTEINTE D'ANÉMIE PERNICIEUSE DE BIERMER. (En collaboration avec Paul Chevallier, F. Moutier et R. Moline.) (*Le Sang*, mars 1935.)

DÉFINITION

Depuis la découverte par EHRLICH en 1879 des granulations neutrophiles, de nombreux observateurs ont été frappés par l'aspect particulier que pouvaient parfois présenter ces granulations.

Ayant pour caractères habituels une finesse extrême et une égale affinité pour les colorants acides et basiques (amphophilie) les granulations neutrophiles peuvent dans certains cas grossir considérablement et devenir basophiles.

D'autres modifications et des plus variées de disposition, de forme, de nombre, etc., ont été notées par différents auteurs dont PAPPENHEIM, TURCK, NAEGELI, V. YAGIC, ALDER, SCHULTEN, HEISSEN et décrites par eux sous le nom d'altération toxique des polynucléaires.

I. — HISTORIQUE

Déjà en 1895, ARNOLD avait décelé dans la moelle osseuse de l'homme des granulations basophiles au niveau des polynucléaires neutrophiles et obtenues

par des colorations au bleu de méthylène et de thionine.

Cinq ans plus tard, SCHUR fait des constatations analogues au niveau des polynucléaires neutrophiles du sang et observe l'apparition de granulations basophiles dans certaines maladies infectieuses et exceptionnellement et en bien moins grand nombre chez l'individu normal.

En 1900 également, on retrouve une communication faite au congrès international de Paris par MARINI qui nota la présence dans le sang de pneumoniques, de granulations offrant la particularité de se masser autour des noyaux des polynucléaires neutrophiles et qu'il sembla considérer comme spécifiques de cette maladie.

En 1901, HIRSCHFELD constate au cours de certaines maladies infectieuses, des granulations basophiles dans les polynucléaires neutrophiles, ces granulations ne se retrouvant pas selon lui chez l'individu normal et qu'il interprète comme étant des granulations jeunes.

Plus tard PAPPENHEIM a noté dans les carcinomes ainsi que dans certains autres états cachectiques, une certaine basophilie des granulations neutrophiles.

De même V. YAGIC a décrit des polynucléaires neutrophiles contenant des bâtonnets nucléaires d'aspect effiloché et observés parfois dans les maladies infectieuses graves. Les granulations de ces polynucléaires ressortent intensément colorées dans le protoplasme qu'elles ne laissent apparaître que faiblement.

V. YAGIC les considère comme étant des formes vieilles et en voie de désagrégation dans lesquelles les fragments nucléaires se sont fusionnés à nouveau.

NAEGELI et ses élèves ont particulièrement étudié toutes les altérations de structure des cellules polynucléées et ont attaché une importance spéciale aux modifications survenant au niveau des granulations neutrophiles.

NAEGELI ayant observé ces altérations au cours des maladies infectieuses attire l'attention des cliniciens sur leur valeur diagnostic et les attribuant à l'action des toxines sur les organes hémato-poïétiques les appelle tout d'abord granulations toxiques.

Pourtant ces altérations pouvant se produire indépendamment de toute cause toxique, quelques auteurs avec MOMMSEN et NAEGELI leur ont préféré par la suite le nom de granulations pathologiques qui ne préjuge pas de l'agent causal.

Mais le terme de pathologique pouvant également s'appliquer à des altérations très différentes de celles faisant l'objet de ce travail, nous maintiendrons celui de granulation toxique sans toutefois lui accorder un sens littéral.

II. — DESCRIPTION

On a décrit sous le nom d'altération toxique, des aspects très différents entre eux, d'altérations protoplasmiques des polynucléaires comme par exemple la

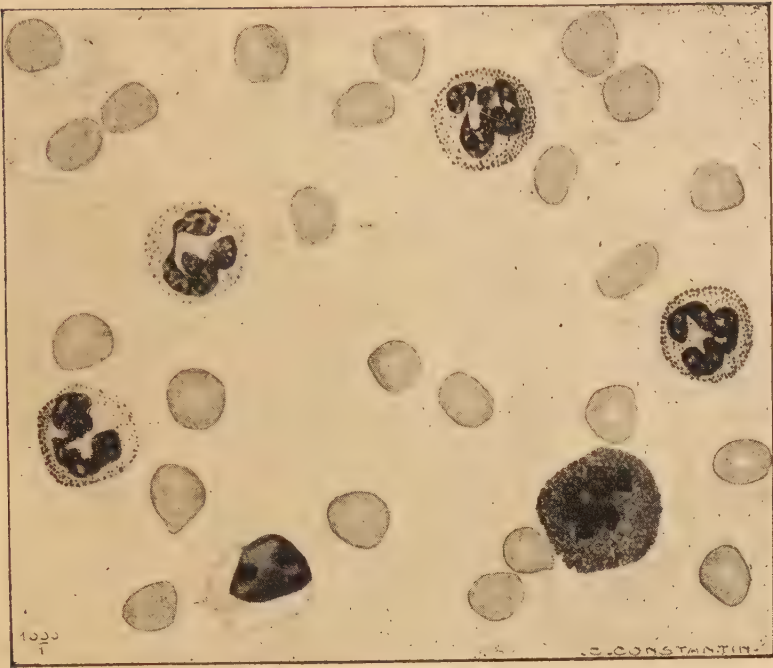
vacuolisation du protoplasme ou la quasi disparition des grains qui constituent chacune un mode particulier de réaction pathologique du protoplasme.

Certaines dissemblances que l'on note dans les descriptions des différents auteurs sur les granulations toxiques mêmes sont dues à l'intensité du processus variable selon les cas.

Les caractères morphologiques les plus saillants des granulations toxiques sont leur teinte et leur taille; leur nombre généralement très élevé peut n'être que la conséquence des caractères précédents. On peut supposer en effet que cette fine poussière qui recouvre normalement le protoplasme des polynucléaires neutrophiles ne laisse distinctement apparaître tous ses grains que lorsque ceux-ci se sont dûment chargés de matière colorante ou lorsqu'ils ont atteint une dimension suffisante.

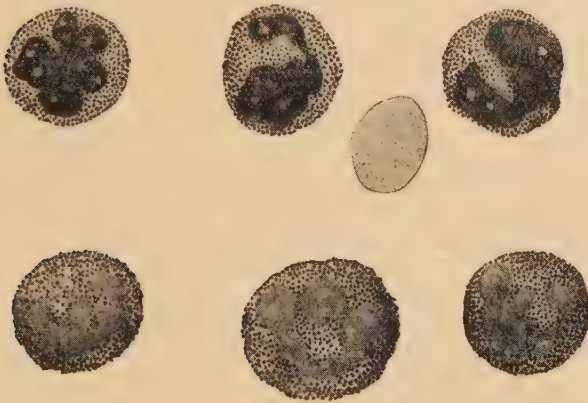
Quoi qu'il en soit, c'est une impression de multiplication intense que donnent les granulations toxiques. Leur taille variable selon les cas peut atteindre dans les plus typiques la dimension d'une petite granulation éosinophile. Il ne faut pas attacher une importance exagérée aux petites variations de grosseur non plus que de teinte des granulations neutrophiles qui peuvent n'avoir souvent pour cause qu'une coloration plus ou moins prolongée. Il ne faut prendre en considération que des modifications très apparentes confirmées au besoin par des colorations répétées.

Comme les granulations neutrophiles normales, les



PRÉPARATION I.

1. Polynucléaire normal. — 2 à 4. Polynucléaires à granulations toxiques. — 5. Monocyte. — 6. Polynucléaire éosinophile.



1300
T

PRÉPARATION II.

1 à 6. — Polynucléaires à granulations toxiques.

granulations toxiques sont de taille variable dans la même cellule, mais présentent dans l'ensemble un aspect assez homogène.

La teinte des granulations toxiques est plus constante; elles ont une affinité nettement accusée pour les colorants nucléaires. Colorées au GIEMSA, elles présentent une teinte bleue violacé, mais le protoplasme fréquemment grisâtre contribue à leur donner un reflet brun noirâtre. Cette teinte gris sale du protoplasme n'apparaît souvent que par places et c'est ainsi que les granulations donnent l'impression d'une coloration inégale.

Les granulations toxiques parsèment le protoplasme des polynucléaires d'une façon assez homogène, mais fréquemment se disposant par endroits en amas plus denses, elles dessinent à l'intérieur de la cellule et plus souvent à sa périphérie des plages plus sombres accentuées encore par les taches gris noirâtre du protoplasme sous-jacent.

Certains auteurs ont décrit les granulations toxiques comme étant de forme plus ou moins allongée et angulaire. Mais ces caractères ne sont qu'apparents; une observation plus prolongée les montre sphériques. Leur aspect allongé résulte simplement d'une disposition particulière et de la coalescence de plusieurs grains.

GLOOR a distingué deux variétés de granulations toxiques :

1° La granulation *a* peu fréquente, rouge violacé et réfringente.

2° La granulation *b* de beaucoup la plus fréquente, d'aspect plus grossier et d'une teinte bleu noirâtre.

Les conditions d'apparition de la granulation *a* sont mal déterminées et c'est la granulation *b* qui est de beaucoup la plus importante.

III. — MÉTHODES DE COLORATION

La méthode de coloration permettant de mettre le mieux en évidence les granulations toxiques est celle de ROMANOWSKI-GIEMSA ou coloration panchrome.

Etant donné les petites variations que peuvent subir les granulations neutrophiles normales soumises à la coloration de GIEMSA plus ou moins prolongée ou sous l'effet de facteurs extérieurs tel que la température qui influe sur le degré d'absorption à l'égard des différents colorants, on pourrait être tenté d'attribuer le phénomène des granulations toxiques à un artifice de préparation.

Pourtant, la persistance dans un cas donné avec laquelle se reproduit ce phénomène, malgré des modifications dans les conditions de coloration, la coexistence d'autre part sur une même préparation et dans un champ très limité de cellules normales et d'autres contenant des granulations toxiques excluent toute idée d'artéfact. Même lorsque toutes les granulations neutrophiles ont subi l'altération dite toxique, il existe toujours sur une même préparation des degrés divers de cette altération.

D'autres méthodes de coloration que celle de Romanowsky-Giemsa existent d'ailleurs, permettant une discrimination plus objective des granulations, telle la méthode de MOMMSEN qui rend perceptibles les plus légères modifications.

Méthode de Mommsen : Se basant sur les travaux de Hofmeister, Spiro, Bethe, Pellet-Jolivet et Freyfeld, Mommsen constata que la coloration des granulations était fonction de la concentration des ions H de la solution colorante. Pour la solution de Giemsa l'intensité tinctoriale maxima des granulations neutrophiles est obtenue avec des valeurs du pH comprises entre 6,0 et 7,0.

Au dessus de 7,0 leur netteté diminue progressivement; au dessous de 6,0 et pour un pH de 5,5 on trouve encore dans les polynucléaires quelques grains isolés; pour un pH de 5,4 on ne distingue dans un sang normal que très rarement quelques granulations; aux valeurs du pH correspondant à 5,35 on n'en trouve plus dans les cellules normales. Par contre dans diverses affections, notamment dans les maladies infectieuses une coloration avec une solution d'un pH de 5,4 fait encore apparaître des petits grains très distincts. Ces grains ne sont autres que les granulations toxiques que l'on peut ainsi évaluer d'une façon numérique dans diverses affections.

La méthode de Mommsen consiste à colorer pendant une demi à une heure les étalements de sang préalablement fixés à l'alcool absolu, par la solution suivante :

Solution de Giemsa	10 cmc.
Eau distillée	40 cmc.
Solution tampon de pH 5,35 ..	q. s. pour 100 cmc.

On lave ensuite avec la solution tampon dont la formule est la suivante :

NaOH	21,6
CH ₃ CO ₂ H	27,0
Eau distillée, q. s. pour	1.000,0

MOLDAWSKY apporte de légères modifications à cette méthode en prolongeant la durée de la coloration qu'il porte à une heure et demie et en utilisant les proportions suivantes : 40 gouttes de Giemsa pour 10 cmc. de la solution tampon.

Une lame bien traitée par la méthode de Mommsen présente les caractéristiques suivantes :

Le protoplasme des polynucléaires sains est d'un rose pâle homogène, le noyau est violet foncé, la structure nucléaire est nettement prononcée.

Le protoplasme des polynucléaires altérés fait apparaître des points plus ou moins gros, violets foncé ou noirs et plus ou moins abondants.

Une autre méthode permettant la différenciation des granulations neutrophiles normales des granulations toxiques est celle de GRAHAM qui nous semble devoir retenir l'attention. Cette méthode est basée sur le fait que les granulations toxiques ne donnent pas la réaction à l'oxydase.

IV. — AUTRES MODIFICATIONS DES POLYNUCLÉAIRES A GRANULATIONS TOXIQUES

Les granulations toxiques peuvent exister à l'état isolé ou s'accompagner de l'altération des autres éléments de la cellule notamment du protoplasme. Celui-ci apparaît fréquemment plus sombre que celui des cellules normales qui, à la coloration de Giemsa prend une teinte rose pâle. De plus cet aspect plus sombre, grisâtre ou parfois même franchement basophile n'affecte pas le protoplasme d'une façon homogène mais le parsème de taches irrégulières plus particulièrement à la périphérie de la cellule. Les enclaves de Sabrazès et les corpuscules de Barranikow-Döhle qu'on avait tout d'abord considérés comme spécifiques de la scarlatine semblent n'être autre chose que ces taches basophiles du protoplasme.

Les vacuolés que l'on voit parfois dans le protoplasme semé de granulations toxiques ne constituent en aucune manière une altération constante ou particulièrement fréquente. Le noyau ne nous est jamais apparu altéré comme il peut l'être par exemple dans les intoxications médicamenteuses ou avant la mort de la cellule. Dans les cas peu marqués il conserve une structure sensiblement normale; dans les cas extrêmes il peut présenter un aspect bourgeonnant à segmentation incomplète, voire inexistante, l'oxychromatine tranchant fortement sur la basichromatine. Dans l'ensemble, le noyau présente un aspect

plastique et ne nous a généralement pas semblé atteint de dégénérescence.

Enfin, la cellule elle-même peut parfois atteindre des dimensions supérieures à celles d'un polynucléaire normal.

V. — DIAGNOSTIC

Le phénomène de granulation toxique ayant été fréquemment étendu à des altérations très distinctes des granulations neutrophiles, il nous semble opportun d'en faire la délimitation.

Tout d'abord les granulations toxiques ayant une certaine basophilie il importe de les différencier des granulations basophiles des Mastzellen avec lesquelles on les a parfois et notamment dans les recherches sur la grippe, confondues à tort.

Indépendamment du noyau déjà si caractéristique des Mastzellen les granulations de ces cellules sont généralement d'une taille plus considérable que celle des granulations toxiques qui peuvent cependant atteindre les dimensions des granulations basophiles moyennes.

Contrairement aux granulations toxiques, les granulations basophiles présentent dans la même cellule des variations de taille, souvent considérables. D'autre part leur nombre est généralement beaucoup plus réduit que celui des granulations toxiques. Mais c'est surtout par leur distribution que ces gra-

nulations se distinguent des granulations basophiles. Elles sont réparties d'une façon beaucoup plus régulière dans le protoplasme de la cellule et respectent toujours le noyau contrairement aux granulations basophiles des Mastzellen qui le masquent le plus souvent et, se disposant en amas, laissent de larges trouées de protoplasme clair. Les granulations des mastzellen, d'une basophilie généralement plus accusée que celle des granulations toxiques présentent en outre une réfringence que l'on ne retrouve pas chez ces dernières.

Une des modifications des granulations neutrophiles qui nous semble avoir été le plus souvent confondue avec l'altération toxique est celle que l'on rencontre avant la mort de la cellule, par exemple au cours des intoxications médicamenteuses.

Outre que dans ces cas, le noyau des cellules apparaît très dégénéré et souvent fortement effiloché, les granulations presque toujours essaimées ont un aspect pulvérulent ou grumeleux et sont raréfiées autour des noyaux.

Dans le même ordre d'idées, BARTA considère que les granulations se produisant pendant la destruction de la cellule n'ont aucun rapport avec les granulations toxiques et constate que les granulations produites par autolyse ne sont pas contrairement aux granulations toxiques vraies décelables par la coloration de Mommsen.

VI. — CAS OU LES GRANULATIONS TOXIQUES APPARAISSENT

Les granulations toxiques des polynucléaires neutrophiles ont été observées dans les affections les plus diverses et particulièrement dans les maladies infectieuses.

Les constatations des différents auteurs n'ont pas toujours été concordantes dans tous les cas.

Parmi les maladies infectieuses c'est dans la pneumonie que les granulations toxiques ont été le plus souvent observées par la plupart des auteurs.

PELGER relève des granulations toxiques dans 95 % des neutrophiles, même dans les cas les plus légers de pneumonie et il recommande cette particularité comme un moyen de diagnostic différentiel.

MOMMSEN constata que l'apparition des granulations toxiques dans la pneumonie était soumise à certaines règles. Leur chiffre maximum n'est atteint qu'après la crise. Il en est de même pour toute une série d'autres affections notamment dans les maladies éruptives sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir plus loin. Dans les affections streptococciques et staphylococciques, NAEGELI constate également des altérations profondes tant au noyau qu'au protoplasme, ces altérations étant cependant moins marquées que dans la pneumonie.

Dans la thyphoïde et la para-thyphoïde, NAEGELI note assez fréquemment, dans certains stades de la

maladie, des altérations des granulations neutrophiles que l'on retrouve également dans les entérites aiguës banales.

Dans l'appendicite aiguë, on ne trouve que de rares granulations toxiques dont le nombre s'accroît considérablement aussitôt que survient une complication telle que pyléphlébite ou septicémie générale.

Dans la grippe, on peut constater, dès le deuxième jour de la maladie, une altération profonde des granulations neutrophiles. NAEGELI voit là l'indice d'une complication pneumonique et dans ce cas, considère l'apparition précoce des granulations toxiques de pronostic fâcheux.

Dans la tuberculose, on ne trouve d'altérations prononcées que dans les processus exsudatifs, tandis que dans les formes indurées elle n'apparaissent que peu marquées.

D'autre part on trouve des anomalies des granulations surtout dans la pneumonie caséuse et dans les infiltrations précoces ou au cours des complications graves.

Les tuberculoses de l'appareil digestif peuvent également amener des modifications notables des granulations que l'on ne rencontre par contre jamais dans la tuberculose miliaire.

Dans les intoxications par oxyde de carbone on ne relève de granulations toxiques que dans les cas de complications de pneumonie.

Dans l'endocardite lente on ne trouve de granula-

tions toxiques en quantité minime que dans les stades les plus graves, au cours de complications.

Dans une série d'autres affections comme l'encéphalite épidémique, la maladie de HEINE-MÉDIN, le tétanos, la polynévrite alcoolique, NAEGELI ne rencontre aucune modification des granulations et il s'appuie sur ces faits pour conclure que seules les maladies affectant le tissu mésenchymateux altèrent les polynucléaires neutrophiles eux-mêmes dérivés du mésenchyme tandis que celles qui ont une affinité pour l'ectoderme respectent l'intégrité des cellules neutrophiles.

Ces conclusions sur lesquelles NAEGELI insiste tout particulièrement lui permettent de faire, en certains cas, un diagnostic différentiel et notamment entre les encéphalites grippales et les encéphalites épidémiques.

La présence fortuite de quelques granulations toxiques au cours des ectodermoses ne s'explique que par une bronchite ou autre complication intercurrente.

NAEGELI n'a jamais constaté d'altérations toxiques des granulations au cours des infections leucémiques, même dans les cas de myélose aiguë et voit dans ce fait la preuve que ces affections ne sont pas provoquées par les toxines provenant de germes infectieux ordinaires. Dans l'anémie pernicieuse, NAEGELI ne trouve pas trace d'altération ce qui prouverait selon lui d'une façon absolue que cette maladie n'a pas pour origine la résorption des toxines intestinales ha-

nales contrairement aux affections à colibacilles qui évoluent avec des granulations toxiques.

Les granulo-cytopénies provoquent de fortes altérations des neutrophiles dénotant ainsi la nature toxico-infectieuse de la maladie.

Les réactions lymphoïdes de certaines angines ne donnent lieu à aucune ou à de très faibles altérations des granulations neutrophiles.

Certaines diathèses hémorragiques s'accompagnent de granulations toxiques, d'autres au contraire en sont exemptes d'où la conclusion admise par NAEGELI que les premières, seules, sont de nature infectieuse.

Contrairement aux constatations rapportées par NAEGELI, des recherches plus récentes ont fait ressortir la présence de granulations toxiques dans des cas d'anémie pernicieuse, de leucémie aiguë et chronique, ce qui a permis d'admettre que ces granulations pouvaient apparaître dans une série d'autres affections que les maladies infectieuses proprement dites.

Dans les maladies éruptives l'apparition des granulations toxiques a été étudiée d'une façon très détaillée par BRAND et par SANDELS. Dans ces affections ils ont noté la présence assez constante de granulations toxiques dans les polynucléaires neutrophiles. Elles s'y trouvent dès le début de la maladie mais n'atteignent leur maximum qu'après un délai propre à chaque maladie. Ce délai est fonction de la gravité de l'affection et pour une affection donnée, de la gravité du cas. L'intensité de l'altération « toxique » est également proportionnelle à l'intensité de la maladie

et du cas. Ainsi, dans la scarlatine, le degré de l'altération toxique est plus marqué que dans la rougeole et le maximum d'altération apparaît plus tardivement que dans ce dernier cas.

L'élévation du nombre des polynucléaires à granulations toxiques coïncide généralement avec la baisse du chiffre absolu des polynucléaires neutrophiles de même qu'avec l'atténuation des phénomènes généraux. Peu après les granulations toxiques diminuent progressivement pour disparaître complètement à la convalescence. Lorsque survient une complication on note une nouvelle augmentation des polynucléaires à granulations toxiques qui n'est pas synchrone cependant avec le début de la complication mais n'atteint son acmé que quelques jours plus tard. Dans les cas avec issue fatale, SANDELS note peu de temps avant la mort une chute des granulations toxiques.

N'ayant pas constaté de granulations toxiques dans les cas très bénins non plus que dans ceux de gravité extrême, SANDELS suppose en s'appuyant sur les théories de PHILIPPSBORN que dans les cas légers l'excitation toxique dans le sang est trop faible pour produire une altération de la résistance cellulaire alors que dans les cas très graves l'absence de granulations toxiques est à considérer comme l'expression d'une altération protoplasmique extrême.

Les granulations toxiques peuvent également apparaître dans des conditions autres que pathologiques.

Certaines de ces conditions ont été déterminées par

HIRSCHFELD et MOLDAWSKY dans un récent travail. Ayant examiné systématiquement le sang d'un grand nombre de radiologues et du personnel attaché à des services de radiologie, ils ont constaté chez tous ces sujets, sans exception, des granulations dites toxiques. Ces granulations se retrouvaient dans 100 % des polynucléaires neutrophiles chez les sujets travaillant aux abords immédiats des appareils, tandis que chez ceux qui séjournaient dans les locaux voisins, loin des foyers d'émission, le pourcentage était moindre. Ces résultats ont permis à HIRSCHFELD et MOLDAWSKY d'admettre que l'apparition dans le sang de granulations dites toxiques était due à l'excitation des organes leuco-poïétiques.

MOLDAWSKY rapproche ces résultats de ceux qu'il avait déjà obtenus en 1929 sur l'action érythro-poïétique des rayons X qui se manifestait par l'apparition dans le sang des radiologues d'un grand nombre de réticulocytes.

MOLDAWSKY rapporte d'autre part une série d'intéressantes recherches sur le sang de 142 nourrissons dont 45 prématurés, 53 nés à terme, normalement développés et tout à fait sains, les autres étant atteints d'affections diverses. Les résultats dans ces trois groupes de nourrissons se résument de la manière suivante :

a) chez les enfants prématurés on trouve des granulations toxiques dans tous les neutrophiles sans exception, la proportion de ces granulations diminuant

à mesure que l'enfant approche du terme, disparaissant complètement chez certains d'eux.

b) Chez les sujets sains et à terme, ces granulations ne se rencontrent que très rarement et en quantité insignifiante.

c) chez les enfants malades on constate que l'apparition des granulations « toxiques » dans les neutrophiles n'est pas fonction de la gravité ni de la nature de l'affection mais uniquement de l'existence d'une excitation du système leuco-poïétique.

C'est ainsi que chez ces enfants il y avait des cas avec anémie grave, aniso-poïkilo et macrocytose sans aucune trace de granulations « toxiques » dans les leucocytes neutrophiles, tandis qu'une autre série d'enfants présentait de nombreuses granulations toxiques avec des globules rouges absolument normaux.

MOLDAWSKY a employé dans ces recherches la méthode de coloration de MOMMSEN et pour éviter toute erreur d'interprétation a pris la précaution de colorer simultanément les échantillons de sang prélevés sur les trois groupes d'enfants.

Au point de vue expérimental, BARTA a pu reproduire les granulations toxiques des polynucléaires chez le lapin, par injections de Protéus X19, et régler à volonté l'intensité de l'infection ainsi que l'étendue de l'altération « toxique ». Le nombre des granulations « toxiques » était proportionnel à la dose injectée; une faible dose ne faisant apparaître de granulations toxiques que dans quelques rares cellules.

VI. — SIGNIFICATION

Depuis que les granulations « toxiques » ont attiré l'attention des cliniciens, de nombreux auteurs ont essayé d'en pénétrer l'origine et la nature.

Les hypothèses les plus diverses et très souvent contradictoires ont été émises mais aucune d'elles jusqu'ici n'a pu rallier l'unanimité des opinions.

Le terme de granulation toxique est la conséquence d'une première interprétation, attribuant la présence de granulations basophiles et épaisses dans le protoplasme des polynucléaires neutrophiles aux toxines microbiennes exerçant leur action au niveau de la moelle osseuse.

Par la suite ayant constaté que ces modifications des polynucléaires neutrophiles n'apparaissaient dans la plupart des cas qu'à la défervescence des maladies, NAEGELI, GLOOR, MOMMSEN et d'autres les ont considérées comme l'expression de la défense victorieuse de l'organisme. NAEGELI admet alors que les altérations se produisent non pas au niveau de la moelle osseuse comme il avait supposé tout d'abord, mais bien à la périphérie et que ces altérations étaient proportionnelles à l'étendue des foyers inflammatoires. L'absence d'après les observations de NAEGELI (qui ne concordent d'ailleurs pas avec celles de BARTA, SCHILLING et FREIFELD) de granulations toxiques dans la moelle osseuse le confirme dans cette opinion. Cette dernière interprétation a conduit NAEGELI,

MOMMSEN et d'autres auteurs à considérer la granulation dite toxique non plus comme un phénomène de dégénérescence mais au contraire comme un processus de réaction contre la maladie et à la dénommer granulation « pathologique » ou « réactive ».

Certains auteurs, parmi lesquels SCHILLING persistent cependant à la considérer comme la manifestation d'un phénomène dégénératif.

BARTA attribue les granulations « toxiques » à la phagocytose de produits albuminoïdes tant exogènes et bactériens que provenant de foyers inflammatoires, de tumeurs en voie de désagrégation ou de produits cellulaires détruits par l'irradiation de rayons X. Il propose pour ces granulations le terme de granulation « emmagasinée » (Speicherungsgranula).

D'autres auteurs encore, comme HIRSCHFELD considèrent les granulations « toxiques » comme des formes jeunes qui ont gardé contrairement aux autres éléments de la cellule des caractères primitifs. Pour HIRSCHFELD, comme d'ailleurs pour EHRLICH, LAZARUS et ARNOLD, les granulations qui, au cours de l'évolution normale des myélocytes arrivent à maturité en même temps que les autres éléments de la cellule se trouvent dans certains cas arrêtées dans leur développement et apparaissent dans le sang incomplètement évoluées.

D'ailleurs d'autres éléments de la cellule peuvent participer à cette évolution incomplète et les plages basophiles que l'on trouve si fréquemment au niveau du protoplasme des polynucléaires à granulations

« toxiques » représentent au même titre que les granulations « toxiques » un reste de la basophilie primitive du protoplasme. Nous ne pensons pas contrairement à NAEGLI que la disposition par taches de cette basophilie dans les polynucléaires à granulations « toxiques », disposition que l'illustre maître de Zurich a invoquée pour la distinction d'un protoplasme jeune et d'un protoplasme altéré, soit un argument permettant d'éliminer l'hypothèse de jeunesse d'une cellule. La basophilie du protoplasme des cellules jeunes, myelocytes et promyelocytes se répartit en effet très fréquemment d'une façon non homogène et le protoplasme de ces cellules de même que leurs granulations offre souvent un aspect en tout point semblable à celui des polynucléaires à granulations « toxiques ».

Les recherches les plus récentes de HIRSCHFELD et de MOLDAWSKY (1) que nous avons déjà mentionnées dans ce travail ont apporté de nouveaux arguments en faveur de la jeunesse des granulations dites toxiques.

(1) Nous remercions ici le Docteur MOLDAWSKY qui nous a aimablement communiqué ses travaux dont nous avons retiré d'utiles renseignements.

VII. — CONCLUSIONS

De l'étude que nous venons de faire se dégagent les conclusions suivantes :

1° Les granulations dites toxiques des polynucléaires se rencontrent dans un grand nombre d'affections les plus diverses.

2° Leur présence peut être également décelée dans certains cas non pathologiques.

3° Leurs caractères sont nettement définis par leurs propriétés tinctoriales qui les différencient de certaines autres altérations des granulations neutrophiles.

4° Parmi les nombreuses hypothèses émises sur leur signification, nous inclinons, dans l'état actuel de nos connaissances, à considérer les granulations dites toxiques comme des éléments jeunes, conséquence d'une évolution anormalement rapide des cellules myéloïdes.

Vu : LE DOYEN :

G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

HARVIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

VIII. — BIBLIOGRAPHIE

- ALDER. — Schweiz. med. Wochschr. N° 19, 1921.
- ARNOLD. — Arch. f. path. anat. u. Phys. u. kl. Med.
t. 140, N° 3, p. 411.
- BALINT. — Klin. Wochschr. N° 4, 1926.
- BARTA. — Zeitschr. f. kl. Med. t. 111, p. 268, 1929.
- BARTA. — Folia haemat. 41.
- BETHE. — Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol, t. 6, 1905.
- BRAND. — Thèse de doctorat, Francfort, 1927.
- BRUGSCH ET SCHILLING. — Folia haemat., t. 6, 1908.
- CESARIS-DEHMEL. — Virchow. Arch., t. 105, p. 1, 1909.
- COLLIER. — Deutsche med. Wochschr. N° 39, 1924.
- DEGANELLO. — Virchow. Arch., t. 172, 1903.
- EHRlich ET LAZRUS. — Die Anatomie I. Abt.
- FANCONI. — Beih. z. Jahrb. d. Kinderheilk. N° 13, 1926.
- FREIFELD. — Lehrb. d. Haematol., 1927.
- GRAHAM. — Folia haemat., t. 21, 1924.
- GLOOR. — Die Klin. Bedeut. d. qualit. Verand. d. Leukoz., Leipzig, 1929.
- HEISSEN. — Monatsschr. f. Kinderheilk, t. 33, p. 225, 1926.
- HEILY. — Zieglers Beitr. t. 37, N° 2, 1905.
- HIRSCHFELD H. — Berl. kl. Wochschr. N° 29, p. 770. 1901.

- HIRSCHFELD ET MOLDAWSKY. — Kl. Wochschr. N° 46, 1932.
- HIRSCHFELD H. ET MOLDAWSKY. — Virchow. Arch., t. 153, N° 2.
- JAGIC V. — Wien med. Wochschr. N° 40-46, p. 352, 1918.
- JAGIC V. — Die diagnost. Verwert d. Leukozytenb. b. Infektionskr. Wien, 1919.
- MATIS. — Folia haemat., t. 36, 1928.
- MEYER. — Zeitschr. f. Tbk., t. 46.
- MOLDAWSKY. — Folia haemat., t. 36, N° 2, 1928.
- MOLDAWSKY. — Jahrb. f. Kinderh. t. 138.
- MOMMSEN. — Biochem. Zeitschr. t. 168, N° 1-3, 1926.
- MOMMSEN. — Klin Wochschr., n° 19, 1926, p. 2420, 1927, p. 2420, 1929.
- MOMMSEN. — Folia haemat., t. 33, 1927.
- MOMMSEN. — Jahrb. f. kinderheitk., t. 116, 1927.
- MOMMSEN. — Zeitschr. f. exp. Med., t. 65, 1929.
- MOULIN. — Arch. f. Zellforsch., t. 17.
- NAEGELI O. — Blutkr. u. Blutdiagn. 5. Aufl. p. 201, 1931.
- NAEGELI O. — Schweiz. med. Wochschr., p. 789, 1923.
- NEUMAN A. — Folia haemat., t. 36, N° 1-4, 1928.
- PAPPENHEIM. — Folia haemat., t. 22-24, 1918-1919.
- PELGER. — Nederl. tijdsche v. Genesk., 68, p. 21, 1924.
- PHILIPPSBORN V. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., t. 155, 1927.
- PISCHINGER. — Zeitschr f. Zellforsch., t. 3, p. 109, 1926.
- ROBUNORI. — Folia haemat. Arch. 31, p. 35, 1924.
- SANDELS A. — Thèse de Doctorat, Francfort, 1928.

- SABRAZES. — Enclaves banophiles des polynucléaires.
C. R. Soc. Biol., 1922.
- SCHILLING V. — Das Blutbild u. seine Klin. Verwert.,
1928.
- SCHILLING V. — Dtsch. med. Wochschr., N° 41, 1913.
- SCHILLING V. — Dtsch. med. Wochschr., N° 35, 1929.
- SCHILLING V. — Folia haemat., N° 7, 1909.
- SCHLEIP. — Atl. d. Blutkr., 1907.
- SCHULTEN. — Jahrb. f. Kinderheilk., t. 102, p. 303, 1923.
- SCHUR 15 Löwy. — Zeitschr. f. kl. Med., t. 40, p. 412.
- STOCKINGER. — Med. Ges. in Kiel. Ref. in der kl.
Wochschr., p. 1147, 1929.
- TURCK. — Klin haemat. I. Wien, 1904.
- TURCK. — Klin haemat., 1912.

Imprimerie spéciale de la Librairie Le François,
91, boul. Saint-Germain, Paris-6°
